

10585546

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/EP05/000206

International filing date: 12 January 2005 (12.01.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: PL
Number: P.364411
Filing date: 15 January 2004 (15.01.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 02 March 2005 (02.03.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

URZĄD PATENTOWY RZECZYPOSPOLITEJ POLSKIEJ



0 9 FEB 2005

ZAŚWIADCZENIE

MultiPharma Sweden AB

Göteborg, Szwecja

złożyła w Urzędzie Patentowym Rzeczypospolitej Polskiej dnia 15 stycznia 2004 r. podanie o udzielenie patentu na wynalazek pt.: „Preparat do leczenia otyłości i związanego z nią syndromu metabolicznego.”

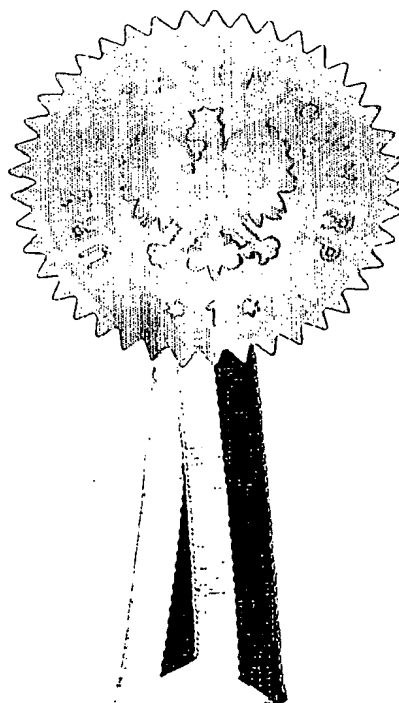
Dołączone do niniejszego zaświadczenia opis wynalazku, zastrzeżenia patentowe i rysunki są wierną kopią dokumentów złożonych przy podaniu w dniu 15 stycznia 2004 r.

Podanie złożono za numerem **P-364411**.

Warszawa, dnia 24 stycznia 2005 r.

z upoważnienia Prezesa

mgr Jowita Mazur
p.o. Naczelnik Wydziału



5

10

Preparat do leczenia otyłości i związanego z nią syndromu metabolicznego

15

Przedmiotem wynalazku jest preparat do leczenia otyłości i związanego z nią syndromu metabolicznego powodujący intensyfikację zwiększania termogenezy i zmniejszania aktywności enzymów trawiennych, głównie lipazy i amylazy.

20

Jak wskazują statystyki najbardziej rozpowszechnioną dolegliwością wśród ludzi jest otyłość. Na tę dolegliwość cierpi na świecie około 20-30% mężczyzn oraz 30-40% kobiet i ma tendencję wzrostową, co stanowi ogromny światowy problem. Nawet niewielka otyłość zwiększa ryzyko przedwczesnej śmierci, cukrzycy, nadciśnienia, miażdżycy, choroby pęcherzyka żółciowego a także niektórych form raka (Olefsy J.M. 1994 Harrison's Principles of Internal Medicine, 446-452).

25

Obecnie jest wiele dostępnych metod leczenia otyłości powodujących krótkotrwałą utratę wagi i po zakończeniu leczenia pacjent znowu szybko przybiera na wadze. Stosowane terapie odchudzające polegają głównie na stosowaniu wzmożonego ruchu ciała, uprawianiu gimnastyki oraz ograniczeniu ilości spożywanych kalorii, ale po zaprzestaniu stosowania diety szybko następuje zwiększenie wagi ciała.

30

Inny rodzaj leczenia otyłości polega na zwiększaniu tempa metabolizmu - odłożone w ciele kalorie, głównie w postaci tłuszczu, na skutek przyjmowania różnych leków są szybciej spalane, co powoduje utratę masy ciała. Jednakże terapie te często powodują negatywne działania uboczne, a po zaprzestaniu leczenia pacjent ponownie powraca do poprzedniej wagi ciała.

Jako leki zmniejszające otyłość stosowane są często różnego rodzaju ekstrakty roślinne. Bardzo rozpowszechnionym lekiem w tym przypadku jest ekstrakt zielonej herbaty (Green tea, *Camellia sinensis*, zawierających dużo katechinowych polifenoli, głównie epigallocatechin gallenium - EGCG). Galusan epigalokatechiny jest bardzo silnym związkami antyutleniającym a jak wynika z

artykułu zawartego w Am. J. Chin. Nutr. 2000, 72 str.1232-1234 EGCG obniża apetyt i zmniejsza spożycie pokarmów. Związek ten i inne zawarte w zielonej herbacie wykazują wielorakie działanie, m.in. zmniejszają częstotliwość zatorów mózgu i zawałów serca a także zmniejszają występowanie raka przełyku, żołądka i jelit. Wyciągi z zielonej herbaty hamują trawienie węglowodorów i wykazują duże działanie przeciwzapalne. Termogenetyczny wynik działania zielonej herbaty przedstawiono w artykule zawartym w Am. J. Chin. Nutr. 1999, 70 str. 1040-1045, gdzie podano skuteczność ekstraktu bogatego w polifenole i kofeinę w zwiększaniu zużycia energii i utleniania tłuszczów u ludzi.

W leczeniu otyłości u ludzi jest stosowany także erlistat - $C_{29}H_{53}NO_5$ występujący pod nazwą Xenical® (patent amerykański nr 4.598.089). Dzienna dawka leku wynosi trzy kapsułki po 120 mg Orlistatu®, co powoduje, że 30% spożywanego tłuszczu przechodzi przez przewód pokarmowy bez rozkładu i nie ulega wchłonięciu. Ma on jednak działanie uboczne jak: uczucie zmęczenia, bóle głowy, bóle brzucha, oleiste biegunki gazy i wzdęcia. Lek nie jest przeznaczony do leczenia dzieci, przeciwwskazany dla kobiet w ciąży i karmiących piersią.

Jedną z bardziej rozpowszechnionych roślin leczniczych jest herbata uprawiana w Ameryce Południowej o nazwie Yerba maté, *Ilex paraguariensis*, zawierająca triterpeny, kofeinę i związki kofeinopodobne. W całej Ameryce jest stosowana częściej niż kawa w postaci naparów i herbatek. Wykazuje działanie antyoksydacyjne i stymuluje termogenezę. W Niemczech w postaci wodnego ekstraktu jest stosowana w leczeniu dróg moczowych i bólu głowy. Preparaty z liści Yerba maté są stosowane do leczenia osłabienia i wykazują działanie glikogenolityczne (powodujące rozpad glikogenu) oraz lipolityczne (powodujące rozpad tłuszczu), dlatego biorą udział jako środki pomocnicze w programach utraty wagi doustnie i miejscowo. Farmaceutyczne działanie maté jest przypisywane kofeinie...

Podobne działanie polegające na redukcji masy ciała wykazuje inna roślina Guarana (*Paullinia cupana*, *P. sorbolis*), która zawiera duże ilości kofeiny i innych polifenoli tzw. kwasów chlorogenowych (CGA). Jak podaje Hurel, J.P. 1993 FR 2 712 191 - A1 kofeina zawarta w tych ekstraktach jest głównym czynnikiem powodującym utratę wagi ciała. Jednakże użycie zarówno Yerba maté jak i guarany jako jedyne go środka powoduje tylko chwilowy efekt, gdyż po zakończeniu leczenia obserwuje się natychmiast wzrost wagi ciała.

Z amerykańskiego opisu patentowego nr 5.804.596 znane jest działanie ekstraktu z korzenia *Coleus Forskohlii* pod nazwą „Forslean”, który zawiera aktywną substancję forskolinę (dwuterpen forskoliny) wywierającą bezpośredni wpływ na tworzenie wewnątrzkomórkowego fosforanu cyklicznej adenozyminy (AMP). Jak podaje literatura (Chem. J. Physiol. 1999, Dec.31, 42, 249-253)

dwuterpen forskoliny działa stymulująco na cyklazę adenylową prowadzącą do wzrostu cyklicznej AMP. W literaturze medycznej szeroko lecz elastycznie jest opisywany biologiczny mechanizm działania dwuterpenu forskoliny, co prowadzi do licznych różnych ocen klinicznych, jak: działanie rozszerzające oskrzela (zastosowanie - do leczenia astmy oskrzelowej), rozszerzające naczynia krwionośne (do leczenia ciśnienia i całego układu naczyniowo-sercowego), do leczenia jaskry i impotencji. Badania prowadzone na szczurach w kierunku obniżenia wagi ciała przy małych dawkach nie dawały żadnych efektów. Tylko bardzo wysokie dawki dawały wyraźne obniżenie masy ciała. Stosowanie tak wysokich dawek u ludzi dawałoby działanie hipotensyjne i silne działanie inotropowe na mięsień serca a zatem szkodliwe.

Najmniej zbadane jest działanie farmakologiczne liści brzozy (*Betula alba*, *betulae folium*, *Barula pendula* Roth), które zawierają około 2-3% flawonoidów glikozydowych oraz alkohole i estry trójterpenowe - wcześniej uważane za saponiny. Świeże liście brzozy zawierają około 0,5% kwasu askorbinowego. Ekstrakt wodny liści brzozy znany dotychczas jako łagodny środek moczopędny, używany jest do irygacji dróg moczowych, w celu usunięcia piasku i przeciw zapaleniu dróg moczowych. Był stosowany również doustnie.

Przedmiotem wynalazku jest kompozycja zawierająca kombinację specjalnie wybranych ekstraktów roślinnych wykazująca synergiczne działanie w kierunku zmniejszania masy ciała i nie powodująca natychmiastowego przybierania na wadze po zakończeniu leczenia.

Preparat do leczenia otyłości i związanego z nią syndromu metabolicznego według wynalazku zawiera:

20-90% wagowych ekstraktu zielonej herbaty zawierającego powyżej 70% katechin, zwłaszcza galusanu epigalokatechiny (epigallocatechin galate, EGCG),

2-30% wag. ekstraktu *Coleus forskohlii* zawierającego minimum 8% diterpenu forskoliny,

5-58% wag. ekstraktu Yerba maté zawierającego do 2 - 4% kofeiny oraz kwasy chlorogenowe (CGA),

7,5-45% wag. ekstraktu *betula alba* zawierającego do 3% flawonoidów.

Odmiana wynalazku polega na tym, że zamiast ekstraktu Yerba maté stosowany jest ekstrakt guarany. Skład preparatu jest następujący:

20-80% wagowych ekstraktu zielonej herbaty zawierającego powyżej 70% katechin, zwłaszcza galusanu epigalokatechiny (epigallocatechin galate, EGCG),

2-30% wag. ekstraktu *Coleus forskohlii* zawierającego minimum 8% diterpenu forskoliny,

4-50% wag. ekstraktu Guarany zawierający powyżej 8% kofeiny i kwasy chlorogenowe (CGA),

7,5-45% wag. wodnego ekstraktu *betula alba* zawierającego do 3% flawonoidów.

Preparat według wynalazku może być stosowany w postaci naparów, herbatek, kapsułek, tabletek, gumy do żucia oraz proszku do rozpuszczania w wodzie.

Dawka dobową preparatu dla ludzi wynosi:

- 250 - 2000 mg ekstraktu z zielonej herbaty,
- 5 20 - 300 mg ekstraktu *Betula alba*,
- 30 - 400 mg *Yerba mate* albo
- 20 - 350 mg *Guarany*
- 30 - 600 mg *Coleus Forskohlii*.

- 10 Jak wynika z badań klinicznych preparat według wynalazku jest skuteczny nie tylko w leczeniu otyłości i zespołu metabolicznego towarzyszącego otyłości (cukrzyca miażdżycy, nadciśnienie, kamica żółciowa i inne choroby towarzyszące), ale także wspomaga przy leczeniu prostaty, raka prostaty, raka piersi i innych nowotworów.

Przedmiot wynalazku został zilustrowany przykładami oraz na rysunku, na którym:

- 15 fig. 1 przedstawia - Porównanie inhibitującego działania na enzym lipazę produktu według wynalazku (zwanego dalej preparatem) w porównaniu z preparatem Xenical®,
- fig. 2 i fig. 3 przedstawiają wzrost wagi ciała szczura w ciągu 5 tygodni żywienia dietą wzbogaconą preparatem według wynalazku, ekstraktami zielonej herbaty (EGCG) lub *Colleus Forskohli*(CF),
- 20 fig. 4 przedstawia wpływ preparatu według wynalazku na spoczynkową szybkość metabolizmu,
- fig. 5 przedstawia obniżenie wagi tłuszczu ciała w kg po 14 tygodniach niskokalorycznej diety uzupełnianej preparatem według wynalazku lub placebo,
- fig. 6 przedstawia obniżenie wagi tłuszczu ciała w kg po 14 tygodniach niskokalorycznej
- 25 diety uzupełnianej preparatem według wynalazku lub placebo,
- fig. 7 przedstawia obniżenie stężenia cholesterolu LDL w płazmie w mg/dl po 14 tygodniach diety niskokalorycznej uzupełnianej preparatem według wynalazku lub placebo,
- fig. 8 przedstawia obniżenie stężenia cholesterolu całkowitego w płazmie w mg/dl po 14
- 30 tygodniach diety niskokalorycznej uzupełnianej preparatem według wynalazku lub placebo,
- fig. 9 przedstawia zmianę całkowitego stężenia trójglicerydów w płazmie w mg/dl po 14 tygodniach niskokalorycznej diety uzupełnianej preparatem według wynalazku lub placebo.

Przykład 1. Skład kapsułki:

Ekstrakt zielonej herbaty 325 mg,

Betula alba 30 mg,

Yerba Maté 30 mg,

5 Coleus forskohlii 10 mg,

Ogółem składniki aktywne 395 mg.

Dwutlenek krzemu 12 mg,

Siarczan laurylowy 5 mg,

Stearynian magnezu 5 mg. jako składniki pomocnicze łącznie 22 mg

10 Powłoka kapsułki 95 mg ,

Cała kapsułka 512 mg.

Zawartość składników aktywnych w preparacie według wynalazku stosowanym w badaniach biologicznych

Składnik.	Preparat 1, skład w % wag.	Preparat 2, skład w % wag.	Preparat 3, skład w %
Ekstrakt zielonej herbaty	82,0	46,5	76,0
Ekstrakt Coleus Forskohli	2,5	2,5	3,1
Ekstrakt yerba mate	7,6		21,0
Ekstrakt Guarany		12,0	7,1
Ekstrakt Betula alba	7,6	30,0	13,8

15

Przykład 2. Zahamowanie aktywności lipazy

Jedną z metod zwalczania otyłości jest zmniejszenie trawienia i wchłaniania tłuszczów. Tłuszcze przed wchłanianiem przez organizm muszą ulec rozczepieniu przez działanie enzymów zwanych lipazą. Zahamowanie aktywności enzymu lipazy powoduje zasadnicze zmniejszenie wchłaniania tłuszczów przez organizm, zmniejszając ilość pobieranych kalorii. Taki mechanizm działania ma preparat przeciw otyłości Xenical® (Orlistat®) firmy Roche.

20 Porównano działanie in-vitro na aktywność lipazy preparatu według wynalazku (preparat 1 w tabeli 1) i Xenicalu ® przy różnych stężeniach od 0,5 mg do 100 mg w ciągu czasu 30, 45 i 60 minut w temperaturze 37°C. Wyniki przedstawiono na fig. 1.

25

Preparat według wynalazku zmniejsza aktywność lipazy już w czasie 30 minut, przedłużenie czasu działania do 45 i 60 minut powoduje znaczniejsze zmniejszenie aktywności lipazy przy mniejszych stężeniach do 30 mg preparatu. Maksymalne obniżenie względnej aktywności lipazy wynosiło ok. 80%. Chociaż Xenical® (Orlistat®) wykazuje silniejsze działanie zmniejszające aktywność lipazy niż preparat według wynalazku i już przy stężeniu 10 mg po 45 i 60 minutach powoduje całkowite jej zahamowanie, to jednak w przeciwieństwie do preparatu według wynalazku powoduje niekorzystne działanie uboczne przedstawione w opisie.

Natomiast preparat według wynalazku nie tylko zmniejsza aktywność lipazy, ale również zmniejsza aktywność enzymu amylazy, co powoduje ograniczenie trawienia cukrów i skrobi i wpływa na dalsze ograniczenie spożycia kalorii.

Przykład 3 Wpływ preparatu według wynalazku i jego składników na ograniczenie przyrostu wagi ciała szczurów

W innym doświadczeniu porównywano wpływ działania preparatu według wynalazku oraz jego składników – ekstraktu zielonej herbaty oraz ekstraktu *Colleus forskohli* na przyrost masy ciała szczurów rasy Wistar w porównaniu z grupą kontrolną otrzymującą standardową paszę. Doświadczenie prowadzono w ciągu pięciu tygodni. Szczurom podawano w paszy preparat według wynalazku w dawce 28,5 mg/kg/dzień (preparat 2 w tabeli 1), a jego pojedyncze składniki w dawkach odpowiadających ich ilości zawartej w dawce preparatu według wynalazku co odpowiada 13,0 mg ekstraktu zielonej herbaty/kg/dzień i 0,7 mg ekstraktu *Coleus forskohli*/kg/dzień. Otrzymane wyniki przedstawiono na fig. 2 i 3. Największe wzrosty wagi ciała szczurów otrzymano w grupie otrzymującej ekstrakt *Coleus Forskohlii* (35 g), następnie w grupie kontrolnej (23 g); najmniejszy przyrost wagi ciała (10 g) uzyskano dla grupy, której podawano preparat według wynalazku. W grupie otrzymującej ekstrakt zielonej herbaty otrzymano przyrost wagi ciała nieco niższy niż w grupie kontrolnej (17 g). Wyniki doświadczenia potwierdzają znacznie korzystniejsze oddziaływanie preparatu według wynalazku na ograniczenie przyrostu wagi ciała szczurów niż jego indywidualnych składników.

Przykład 4 Badania oddziaływania preparatu według wynalazku na wolontariuszach

Pozytywne wyniki działania preparatu według wynalazku na obniżenie wagi ciała stwierdzono także w badaniach przeprowadzonych na zdrowych wolontariuszach. Badano wpływ dodatku preparatu

według wynalazku do pożywienia w dawce 24,0 mg/kg/dzień (preparat 3 w tabeli 1) na szybkość metabolizmu spoczynkowego, zmniejszenie wagi ciała u pacjentów żywionych dietą niskokaloryczną (1000kcal/dobę), zawartość tłuszczu w ciele, zwiększenie beztłuszczowej masy ciała (poprawa sylwetki), zmniejszenie zawartości cholesterolu LDL i całkowitego oraz trójglicerydów w płazmie.

- 5 Wpływ preparatu według wynalazku badano w ciągu 14 tygodni. Wyniki badań podano w postaci graficznej. Spoczynkowa szybkość metabolizmu po trzech dniach podawania preparatu wzrosła średnio z $4,3 \pm 0,2$ do $4,8 \pm 0,2$ kJ/min. przy niezmienionym poziomie szybkości metabolizmu wysiłkowego, co przedstawiono na fig. 4.

- 10 Wpływ dodatku preparatu według wynalazku na obniżenie wagi ciała badano na próbie 50 otyłych pacjentów podzielonych na dwie grupy. Obie otrzymywały dietę niskokaloryczną (1000 kcal/dobę), przy czym jedna z nich otrzymywała dietę wzbogaconą preparatem według wynalazku. Wyniki wyrażone w procentach przedstawiono na fig. 5. Po 14 tygodniach obniżenie wagi ciała w grupie kontrolnej wynosiło 6,0% a w grupie otrzymującej preparat 9,0%. Wartości te wyrażone w kg stanowią odpowiednio 5,85 kg dla grupy kontrolnej i 8,51 kg dla grupy otrzymującej preparat
- 15 według wynalazku, co oznacza różnicę 45% między oboma grupami.

- Zmniejszenie zawartości tłuszczu w ciele wyniosło 2,35% dla grupy kontrolnej i 2,65% dla grupy otrzymującej preparat według wynalazku, co oznacza odpowiednio -4,2 kg i -5,6 kg. Wyniki przedstawiono na fig. 6. Równocześnie następowało obniżenie poziomu cholesterolu LDL w
- 20 płazmie o 1,6 mg/dl w grupie kontrolnej i o 6,0 mg/dl w grupie otrzymującej preparat, co przedstawiono na fig. 7, a cholesterolu całkowitego odpowiednio o 1,5 mg/dl i 7,7 mg/dl (fig. 8). Obniżeniu poziomu cholesterolu towarzyszyło obniżenie stężenia trójglicerydów w płazmie o 5,3 mg/dl w grupie otrzymującej preparat według wynalazku, podczas gdy w grupie kontrolnej następowało podwyższenie stężenia trójglicerydów o 0,3 mg/dl, jak przedstawiono na fig. 9.

25

MultiPharma Sweden AB, Szwecja

Pełnomocnik:



Sławomira Łazewska
Rzecznik Patentowy

15 STY. 2004

Zastrzeżenia patentowe

1. Preparat do leczenia otyłości i związanego z nią syndromu metabolicznego stanowiący kombinację wybranych ekstraktów roślinnych, znamienny tym, że zawiera:
 - 20 – 90% wagowych ekstraktu zielonej herbaty zawierającego powyżej 70% katechin, zwłaszcza Epigallocatechin galate (EGCG),
 - 2 – 30% wagowych ekstraktu *Coleus Forskohlii* zawierającego minimum 8% diterpenu forskoliny,
 - 5 – 58% wagowych ekstraktu Yerba maté zawierającego do 2 - 4% kofeiny oraz kwasów chlorogenowych (CGA),
 - 7,5 – 45% wagowych ekstraktu *Betula alba* zawierającego do 3% flawonoidów.
2. Preparat według zastrz.1, znamienny tym, że jako ekstrakt zielonej herbaty zawiera wyciąg otrzymany przez etanolową ekstrakcję prowadzoną w niskiej temperaturze pod obniżonym ciśnieniem.
3. Preparat według zastrz.2 znamienny tym, że zawiera minimum 80 EGCG.
4. Preparat według zastrz. 1, znamienny tym, że jako składniki pomocnicze lub wypełniacze zawiera dwutlenek krzemu, siarczan laurylowy, siarczan magnezu lub materiały tworzące powłokę kapsułki

5. Preparat do leczenia otyłości i związanego z nią syndromu metabolicznego stanowiący kombinację wybranych ekstraktów roślinnych, znamienny tym, że zawiera:
- 20 – 80% wagowych ekstraktu zielonej herbaty zawierającego powyżej 70% katechin, zwłaszcza Epigallocatechin galate (EGCG),
 - 2 – 30% wagowych ekstraktu Coleus Forskohlii zawierającego minimum 8% diterpenu forskoliny,
 - 5 – 50% wagowych ekstraktu Guarany zawierającego powyżej 8% kofeiny oraz kofeinopodobnych polifenoli (kwasów chlorogenowych -CGA),
 - 7,5 – 45% wagowych ekstraktu Betula alba zawierającego do 3% flawonoidów.
- 6 Preparat według zastrz.5, znamienny tym, że jako ekstrakt zielonej herbaty zawiera wyciąg otrzymany przez etanolową ekstrakcję prowadzoną w niskiej temperaturze pod obniżonym ciśnieniem.
- 7 Preparat według zastrz. 6, znamienny tym, że zawiera minimum 80% wag. EGCG.
- 8 Preparat według zastrz. 5, znamienny tym, że jako składniki pomocnicze lub wypełniacze zawiera dwutlenek krzemu, siarczan laurylowy, siarczan magnezu lub materiały tworzące powłokę kapsułki.

MultiPharma Sweden AB, Szwecja

Pełnomocnik:

Ewa Włodek
Rzecznik Patentowy

15 STY. 2004

Porównanie inhibitującego działania na enzym lipazę produktu wedygwynalazku (zwanego dalej preparatem w porównaniu z preparatem Xenical®. Preparat zawiera 325 mg ekstraktu zielonej herbaty w kapsułce

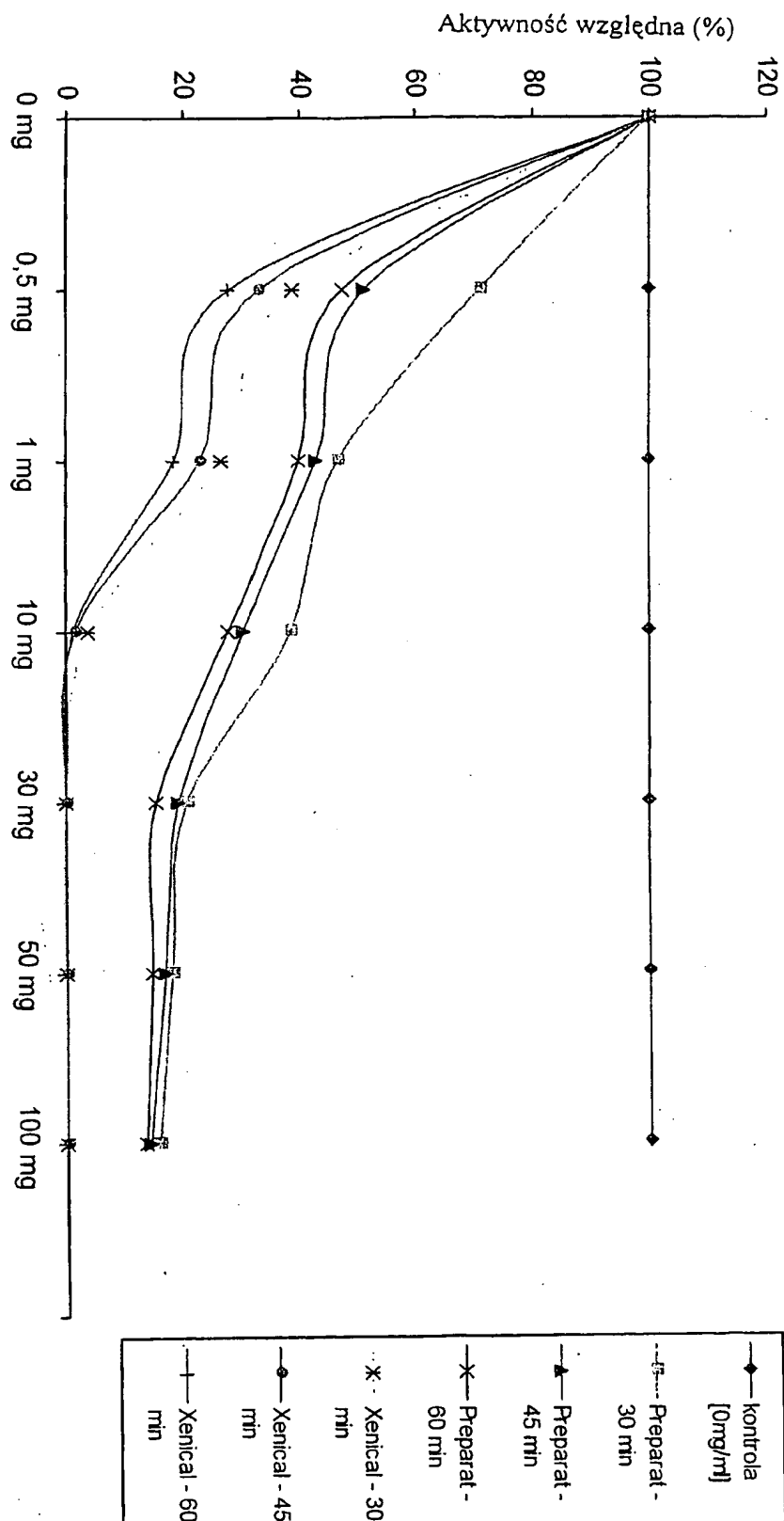
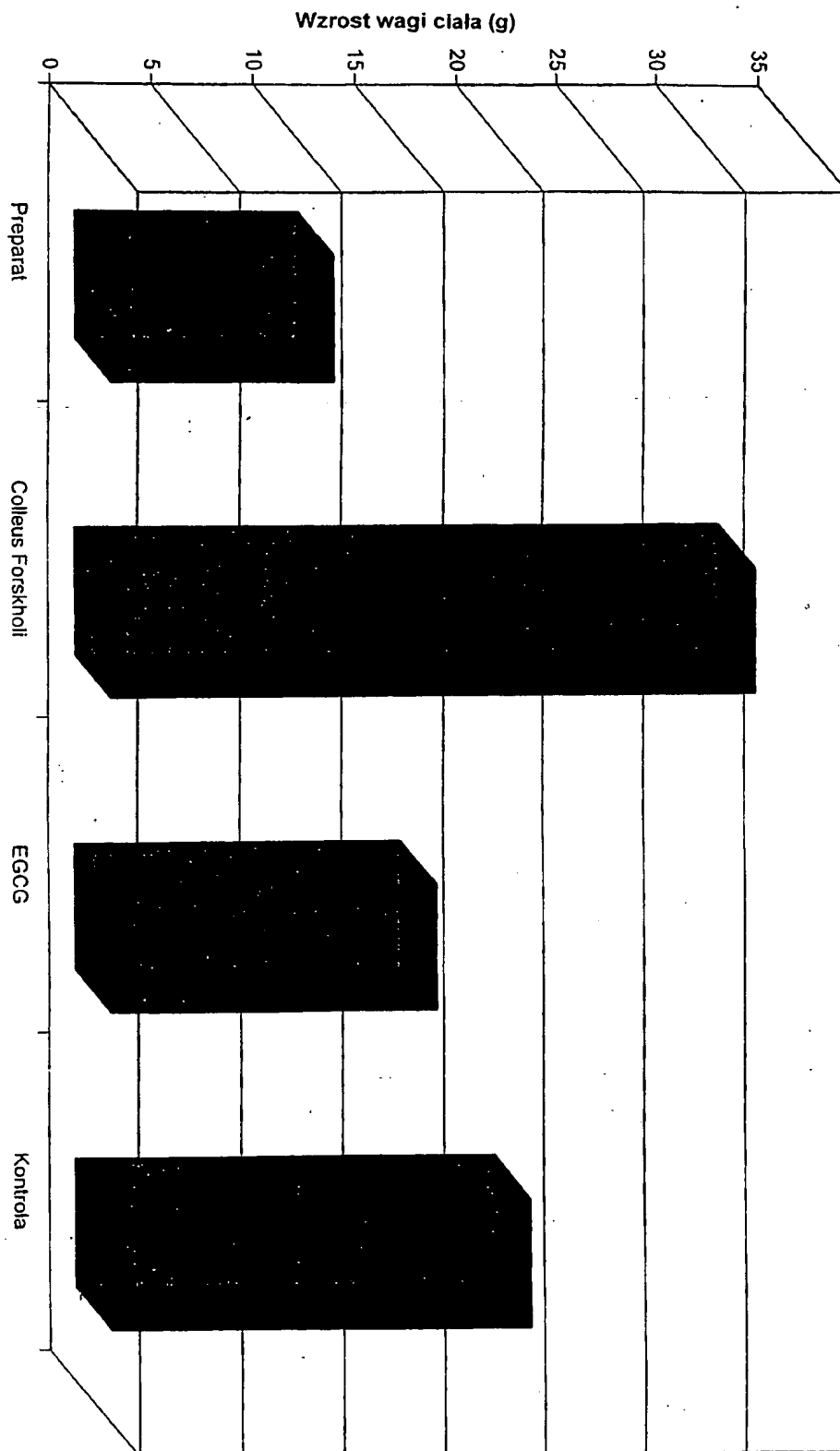


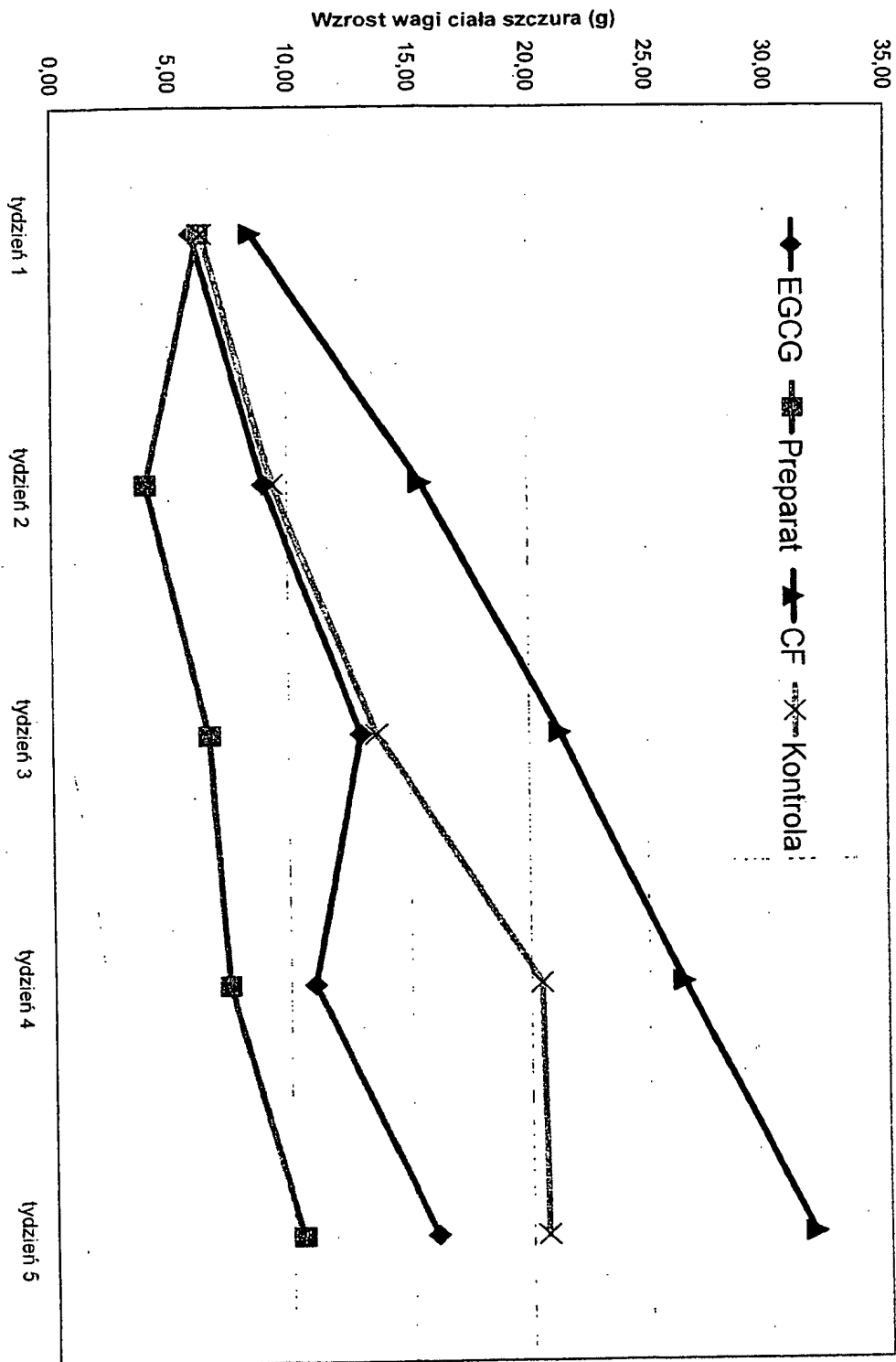
FIG.1

15 STY. 2004

Ślawomira Łazewska
Rzecznik Patentowy



Wzrost wagi szczura po 5 tygodniach stosowania diety wzbogaconej preparatem według
wynalazku, ekstraktami zielonej herbaty (EGCG) (taka sama dawka jak w preparacie)
lub Colleus Forskholii (CF) (taka sama dawka jak w preparacie)

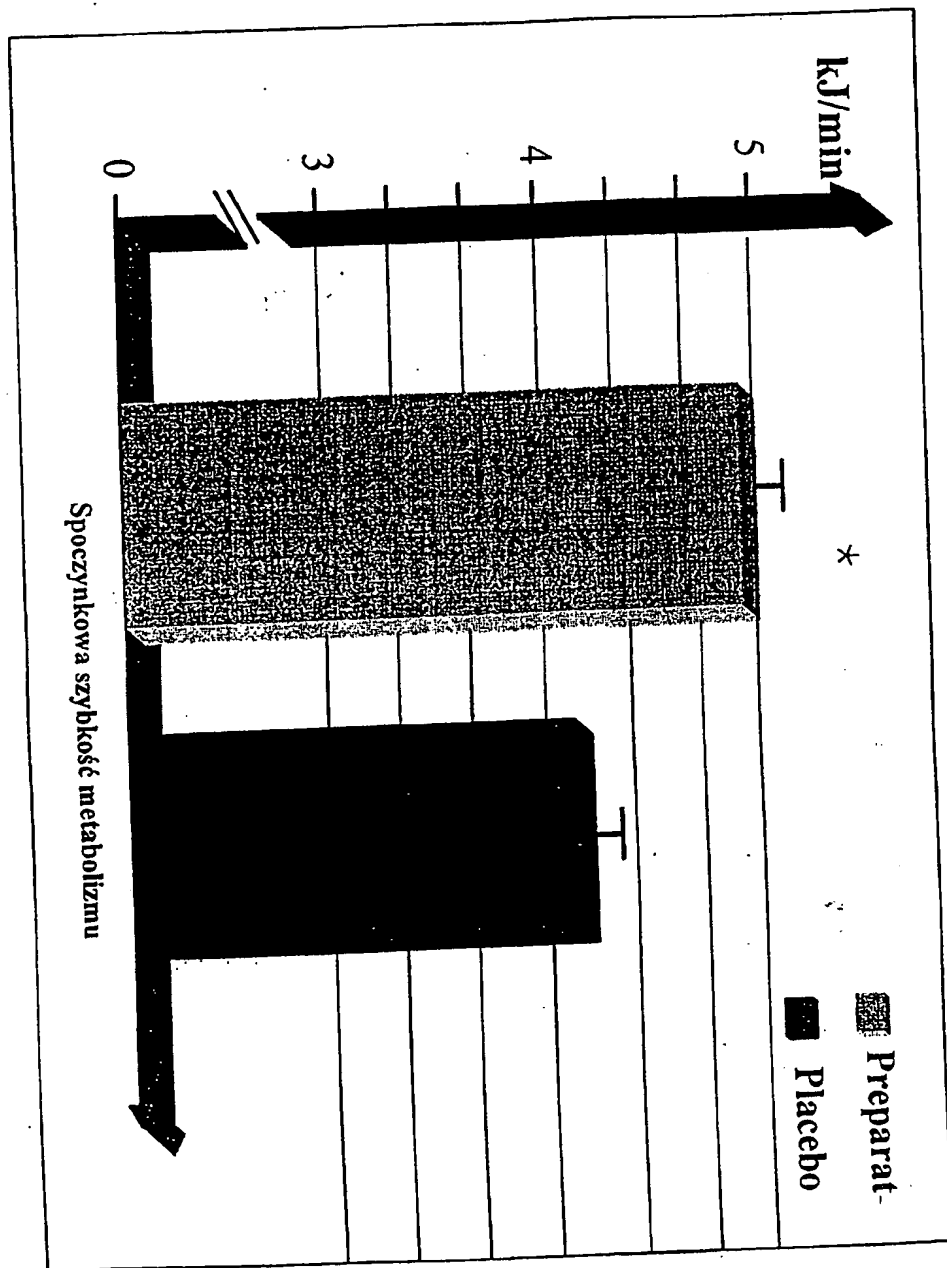


15 STY. 2004

Sławomira Łazewska
Racznik Patentowy

FIG. 3

Wpływ preparatu według wynalazku na spoczynkową szybkość metabolizmu, wartość średnia

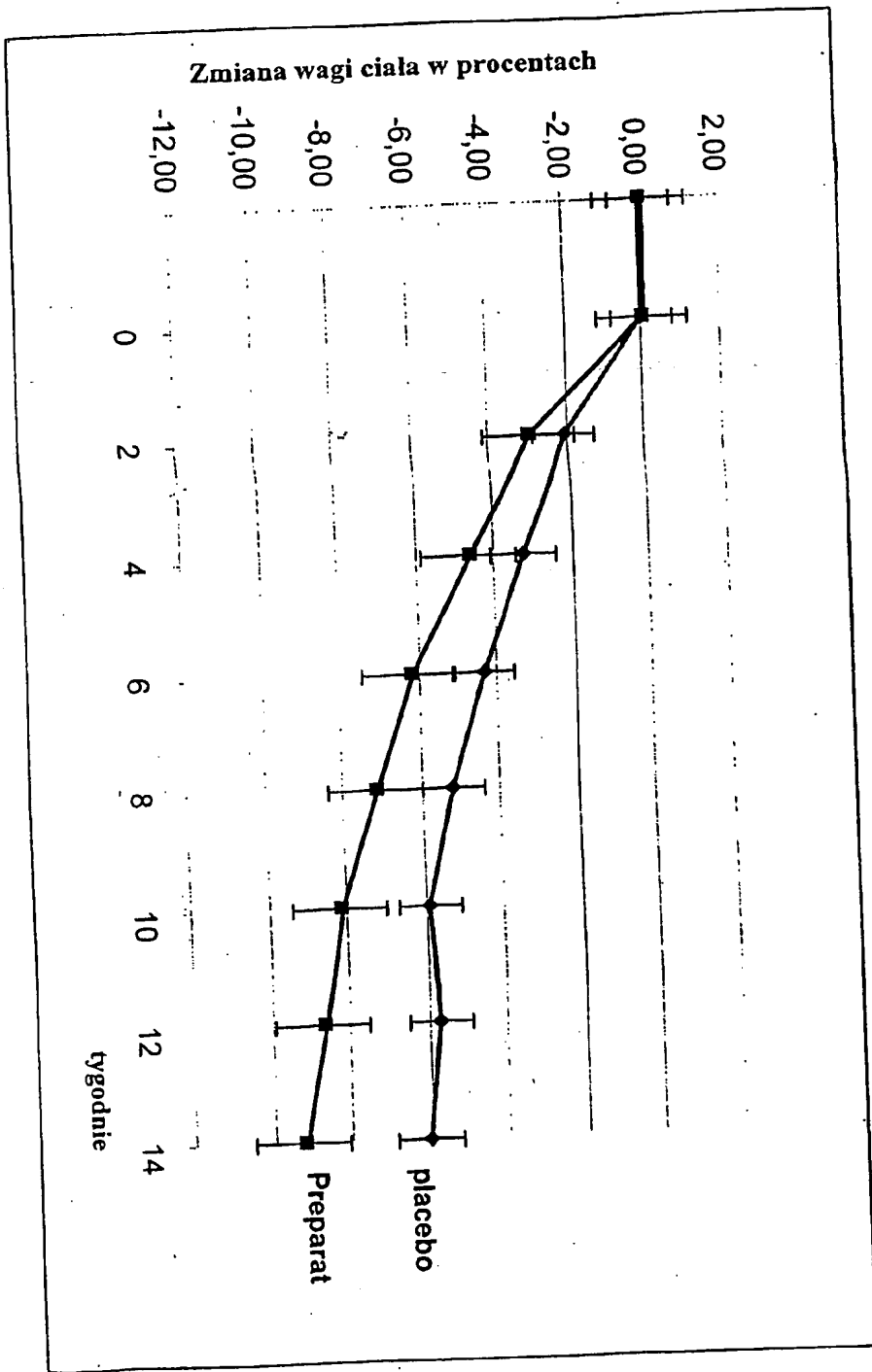


15 STY. 2004

Ślawomira Łazewska
Rzecznik Patentowy

FIG. 4

Zmiana wagi ciała wyrażona w procentach podczas 14 kolejnych tygodni diety niskokalorycznej uzupełnianej preparatem według wynalazku lub placebo

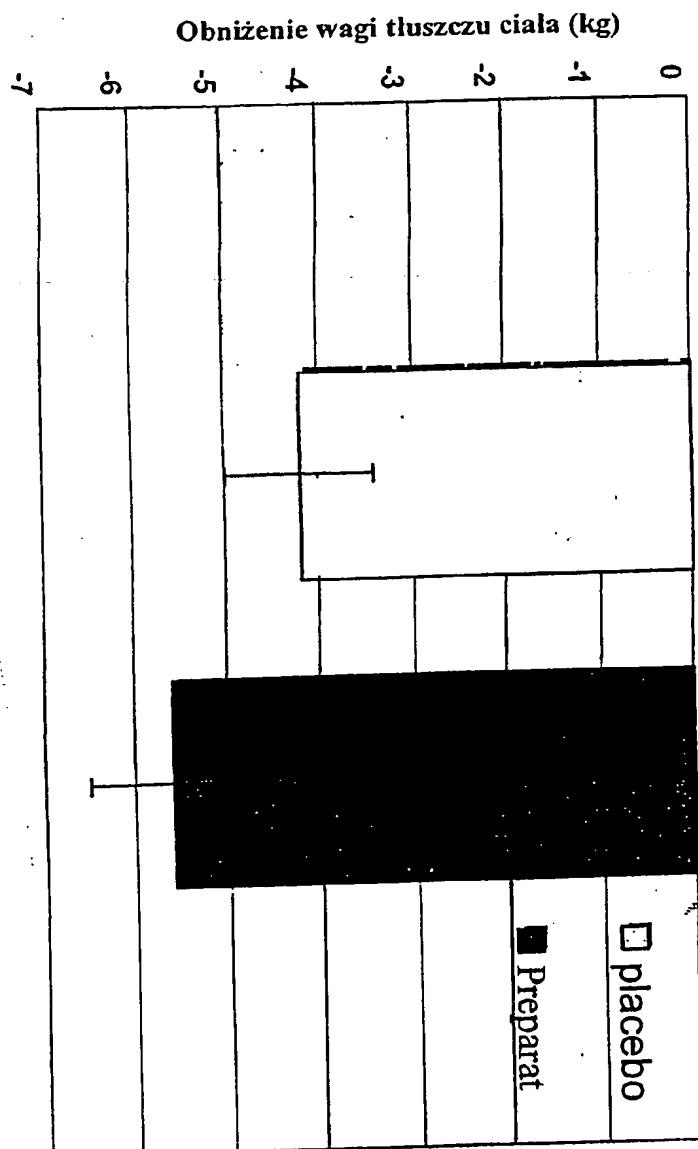


15 STY. 2004

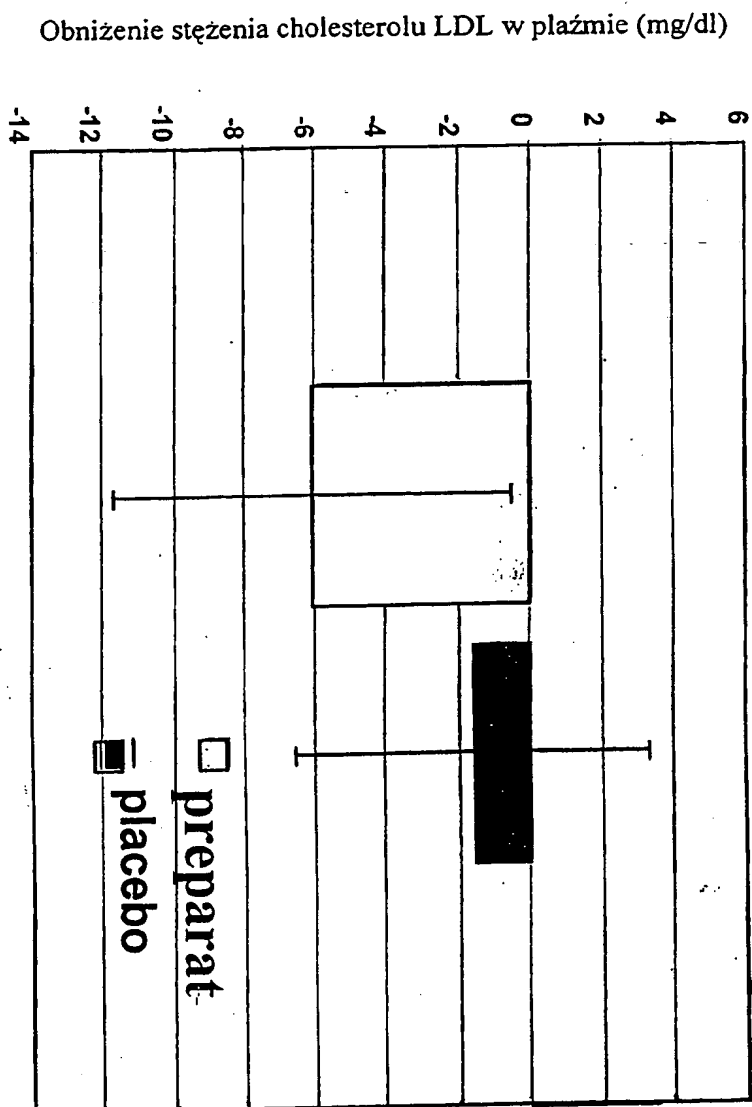
Małgorzata Łazewska
Szczecin Patentowy*Małgorzata Łazewska*

FIG. 5

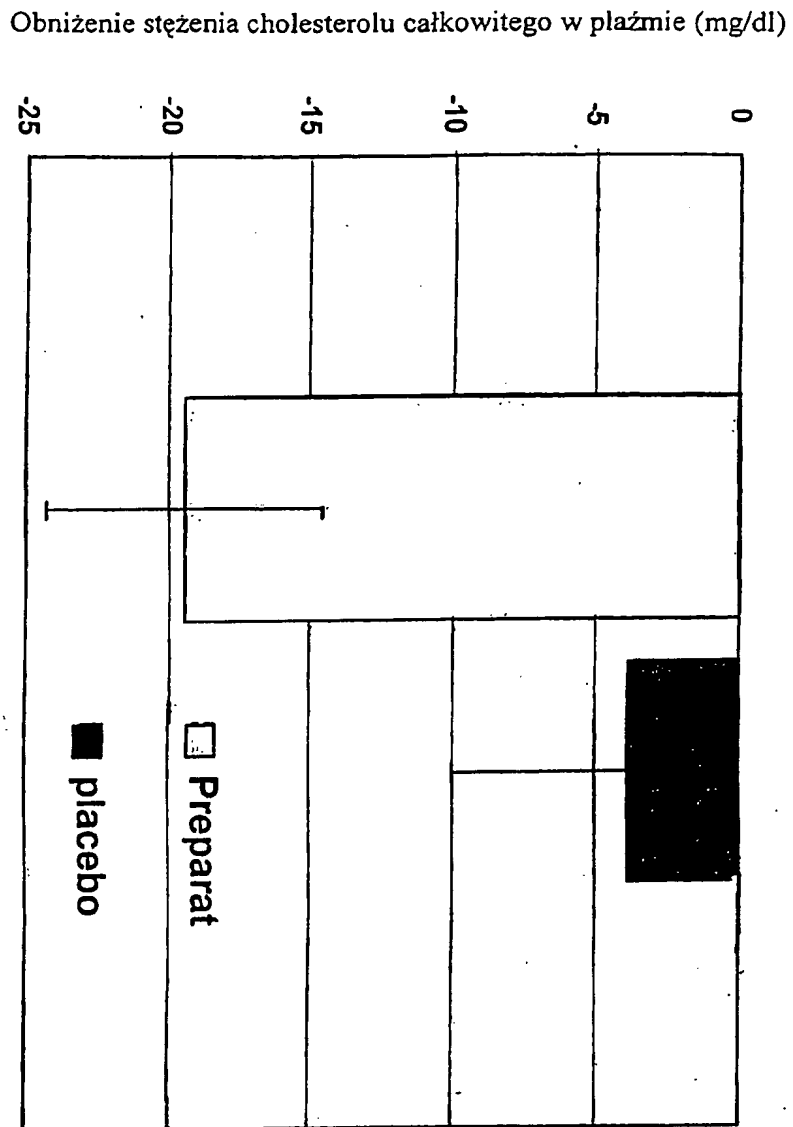
Obniżenie wagi tłuszczu ciała w kg po 14 tygodniach niskokalorycznej diety uzupełnianej preparatem według wynalazku lub placebo, wartość średnia



Obniżenie stężenia cholesterolu LDL w plasma w mg/dl po 14 tygodniach diety niskokalorycznej uzupełnianej preparatem według wynalazku lub placebo, wartość średnia

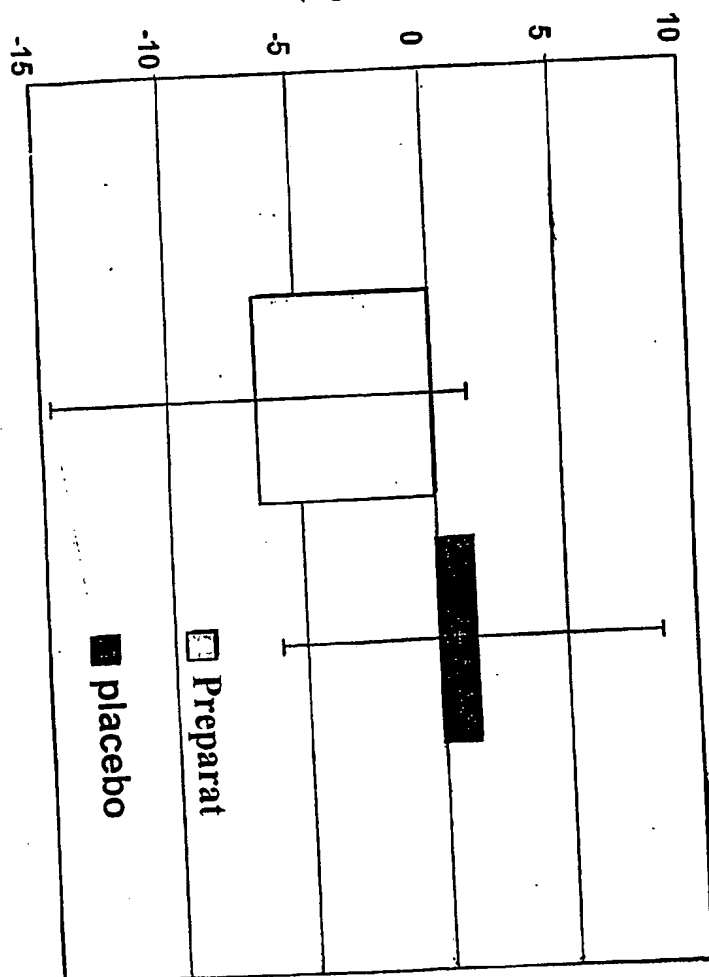


Obniżenie stężenia cholesterolu całkowitego w płazmie w mg/dl po 14 tygodniach diety niskokalorycznej
uzupełnianej preparatem według wynalazku lub placebo, wartość średnia



Zmiana całkowitego stężenia trójglicerydów w plasma po 14 tygodniach diety niskokalorycznej
uzupełnianej preparatem według wynalazku lub placebo, wartość średnia

Zmiana całkowitego stężenia trójglicerydów w plasma
(mg/dl)



From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION CONCERNING SUBMISSION OR TRANSMITTAL OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

LAZEWSKI, Marek
Patent and Trade Mark Attorneys
Rydygiera 8 Suite 801
PL-01-793 Warsaw
POLOGNE

Date of mailing (day/month/year) 18 March 2005 (18.03.2005)	
Applicant's or agent's file reference Z-3048/04	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/EP05/000206	International filing date (day/month/year) 12 January 2005 (12.01.2005)
International publication date (day/month/year)	Priority date (day/month/year) 15 January 2004 (15.01.2004)
Applicant MULTIPHARMA SWEDEN AB et al	

1. By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).

2. (If applicable) The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

3. (If applicable) An asterisk (*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
15 January 2004 (15.01.2004)	P.364411	PL	02 March 2005 (02.03.2005)

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. +41 22 740 14 35

Authorized officer

Zoltanski Andrzej

Facsimile No. +41 22 338 89 75

Telephone No. +41 22 338 8608